Nicht im Buchhandel.

L

Abdruck

aus dem

CENTRALBLATT

für

Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten

Erste Abteilung:

Mediz.-hygien. Bakteriologie u. tier. Parasitenkunde

Originale

In Verbindung mit

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Loeffler, Greifswald; Prof. Dr. R. Pfeiffer, Königsberg i. Pr.

herausgegeben von

Prof. Dr. O. Uhlworm in Berlin W., Schaperstr. 2/3 I.

XXXVII. Band. 1904.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
LIBRARY
OCT 11

Abdruck aus dem
Centralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten.
I. Abteilung. Originale.
Herausgeg. von Prof. Dr. **O. Uhlworm** in **Berlin.** — Verlag von **Gust. Fischer** in **Jena.**
XXXVII. Bd. 1904. Heft 2.

4.

Nachdruck verboten.

Ueber das endemische Vorkommen des Krebses beim Tiere.

[Aus dem pathologischen Laboratorium der University of Pennsylvania. Philadelphia.]

Von **Leo Loeb.**

Mit 5 Figuren.

Ueber das endemische Vorkommen des Krebses beim Menschen liegt eine größere Anzahl von Beobachtungen vor, so von Arnaudet, Fiessinger und Noel, Pfeiffer, Sorel, Behla u. a.[1]). Auch über ein endemisches Vorkommen des Krebses bei Tieren liegen bereits einige Mitteilungen vor.

1) Literatur siehe bei Burchhardt, Korrespondenzbl. d. Thüringer Aerztevereins. 1894. Behla, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Bd. XXIII. 1898.

1) In der tierärztlichen Zeitschrift, The Veterinarian [1]), findet sich die folgende Notiz: „Mr. Cooper has forwarded to us an interesting specimen of cancer of the parotid and submaxillary glands and tongue of a cow. A singular circumstance is mentioned by Mr. Cooper, namely that in nine cases which have been brought under his notice, three have occurred on one piece of land, within a mile and a half of Chatteris. He offers no explanation of this fact, which, if not depending upon hereditary causes, is one that requires a full investigation.“ Aus dieser Mitteilung geht nicht hervor, ob die anderen hier erwähnten Fälle von Carcinom beim Rinde ebenfalls Carcinome der Speicheldrüsen und Zunge waren oder ob sie von anderen Körperstellen ihren Ursprung nahmen.

2) Im Verlaufe von Untersuchungen über das Vorkommen von Carcinom beim Rinde, die ich 1898 und 1899 in Verbindung mit G. Jobson in den Stock Yards in Chicago ausführte, fanden wir einen weiteren Fall von endemischem Vorkommen des Krebses bei Tieren [2]). Der gewöhnliche Sitz des Carcinoms beim Rinde in Nordamerika ist der innere Augenwinkel. Das Carcinom beginnt an der Carunkel oder in deren unmittelbaren Umgebung, also an einer Stelle, wo die in den Konjunktivalsack geratenden Fremdkörper haften bleiben. Krebs kann gelegentlich auch an anderen Stellen des Körpers gefunden werden, ist aber hier viel seltener. Wir fanden nun eine Ranch nahe Cheyenne im Staate Wyoming, wo dieser Augenkrebs endemisch vorkommt. Es werden hier beständig etwa 1000 Rinder gehalten, und da jährlich Tiere die Ranch verließen und neue hinzu kamen, so waren etwa 2000 Tiere jährlich wenigstens während eines Teiles des Jahres auf der Ranch. In den letzten 10 Jahren wurden nun hier jährlich 1—2 Fälle dieses vom Augenwinkel ausgehenden Carcinoms beobachtet. Daß dies ein sehr großer Prozentsatz ist, geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor: Im Jahre 1899 wurden 48 Fälle von Carcinom des inneren Augenwinkels beim Rinde gefunden unter 2514446 Rindern. Also auf 52375 Rinder kommt im Durchschnitt ein Carcinom des inneren Augenwinkels. Auf der oben genannten Ranch wurde nun in den letzten 10 Jahren durchschnittlich ein Carcinom des inneren Augenwinkels in 1000 Rindern gefunden, also 50mal mehr als der Durchschnitt. Dazu kommt, daß die umliegenden Rinderzüchtereien vom Carcinom frei waren. Bemerkenswert ist in diesem Falle die Gleichartigkeit der malignen Tumoren bei allen Tieren in Bezug auf Charakter und Sitz. In einem Falle, der in Chicago zur Beobachtung kam (aber nicht von dieser Farm stammte), waren sogar beide inneren Augenwinkel vom Carcinom befallen. Es ist wahrscheinlich, daß derselbe äußere Faktor, der Carcinom verursacht, in diesem Falle gleichzeitig bei beiden Augen wirksam war.

Wir sehen also, daß Endemieen von Krebs bei Tieren vorkommen, die während eines großen Teiles des Jahres im Freien leben, und daß eine solche Endemie auf einen relativ kleinen Bezirk beschränkt sein kann. — Nun wurde aber eine Reihe weiterer Krebsendemieen bei kleineren Tieren, die in Käfigen gehalten wurden, beobachtet.

3) Eine solche Mitteilung findet sich bei Hanau [3]). Er fand eine weiße Ratte mit einem Carcinom der Vulva, mit dem er seine bekannten

1) Vol. XLII. p. 518. London 1869.
2) On carcinoma in cattle. (Medicine. 1900. April.)
3) Fortschr. d. Med. Bd. VII. 1899.

erfolgreichen Transplantationen vornahm. Er gibt nun an, daß schon vorher 2 Ratten mit Cancroid der Haut der Sexualorgane oder deren Umgebung in dem Züricher pathologischen Institute gefunden worden waren und daß alle Ratten dieses Institutes von 4 Tieren abstammten, Diese 3 Fälle von Cancroid bei Ratten waren die einzigen Carcinomfälle, die in mehr als 100 Ratten im Laufe von 6 Jahren im Züricher Institute beobachtet wurden. Ich hielt während mehrerer Jahre einige 100 Ratten, und zwar jede während mehrerer Monate unter Beobachtung und sah außer den später zu besprechenden Thyreoidealtumoren nur zwei andere maligne Geschwülste, erstens ein wahrscheinlich von den Hautdrüsen ausgehendes Carcinom am Kopfe und zweitens ein vermutlich aus dem Pankreas hervorgegangenes Carcinom der Bauchhöhle. Der Befund von 3 am hinteren Körperende an oder nahe der Vulva befindlichen Cancroiden, welche in einer Anzahl von 100 Ratten gefunden wurden, ist also ein ganz ungewöhnliches Vorkommnis.

4) Sehr bemerkenswerte Angaben machte kürzlich Borrel[1]) über gehäuftes Vorkommen von Carcinomen bei weißen Mäusen. Er fand einen Platz, an dem weiße Mäuse gezüchtet wurden, und wo im Laufe von 2 Jahren unter ungefähr 200 Mäusen mehr als 20 Mäuse mit Tumoren beobachtet worden waren. Alle Mäuse hatten in demselben Käfig gelebt und waren auch vermutlich alle in diesem Käfig geboren worden. Borrel erwähnt ferner, daß Giard eine relativ große Anzahl von mit Tumoren behafteten Mäusen beobachtet hat. In einem dritten Falle beobachtete Borrel im Laufe eines Jahres in einem Käfig, in welchem weiße Mäuse gehalten wurden, 5 oder 6 carcinomatöse Tiere. In vielen anderen Käfigen, die oft eine viel größere Anzahl von Mäusen enthielten, hatte dieser Autor niemals einen Fall von Krebs in Mäusen beobachtet. Die Tumoren, die unter den Mäusen in einem der Käfige gefunden wurden und welche Borrel zu seinen Versuchen dienten, waren alle sehr ähnlich; sie waren alle von den Hautdrüsen ausgehende Carcinome, welche schnell Lymphdrüsenmetastasen machten. Auch Lungenmetastasen kamen vor. Diese Tumoren haben der Beschreibung nach viel Aehnlichkeit mit dem Carcinom, welches Jensen zu seinen Transplantationen benutzte.

5) Ich selbst habe in den letzten 4 Jahren experimentelle Untersuchungen über Uebertragung und Wachstum von Sarkomen in weißen Ratten angestellt[2]). Zu diesen Versuchen verwandte ich zwei cystische Sarkome, welche sich spontan in der Thyreoidea von weißen Ratten gebildet hatten, und ferner ein nicht cystisches Sarkom, welches den größeren Teil eines carcino-sarkomatösen Mischtumors der Thyreoidea ausmachte. Die beiden Ratten mit den cystischen Sarkomen der Thyreoidea stammten aus dem pathologischen Laboratorium der Poliklinik in Chicago, die Ratte mit dem Mischtumor der Thyreoidea stammte aus Iowa. Nun wurde im vergangenen Jahre (1903) in dem Laboratorium der Chicagoer Poliklinik eine dritte Ratte mit einem Tumor der Thyreoidea gefunden[3]). Der Tumor war wieder cystisch wie die Sarkome der beiden früheren in demselben Laboratorium gefundenen Ratten. Diese Ratten waren in demselben Laboratorium aufgewachsen und

1) Borrel, Ann. de l'Inst. Pasteur. T. XVII. 1903.

2) Vergl. Journ. of med. research. Vol. VI. 1901; Vol. VIII. 1902. Virchows Arch. Bd. CLXVII. 1902; Bd. CLXXII. 1903.

3) Herr Dr. M. Herzog überließ mir in freundlichster Weise diesen Tumor zur Untersuchung.

wurden in 3 oder 4 dicht zusammengefügten Käfigen gehalten; die Ratten wurden bald in dem einen, bald in einem anderen dieser Käfige gehalten.

Die erste dieser Ratten, welche mit einem cystischen Sarkom der Thyreoidea behaftet war, wurde ungefähr im Januar 1900 in dem Laboratorium der Poliklinik gefunden. Der Tumor wurde exstirpiert, aber bald nach der Operation traten Metastasen an verschiedenen Stellen am Halse auf und das Tier starb kurze Zeit darauf. Bis Ende August 1901 wurde dieser Tumor durch successive Operation auf viele Ratten übertragen, im ganzen auf etwa 40 Generationen. Gegen Ende der Versuchsreihe wurden die Tumoren durch Bakterien infiziert. Ueberschritt die bakterielle Infektion nicht ein gewisses Maß, so konnten noch von solchen infizierten Tumoren Stücke erfolgreich übertragen werden; war die Infektion sehr stark, so blieb die Transplantation erfolglos. Es bildete sich im letzteren Falle um das implantierte Tumorstück eine oft dicke Bindegewebskapsel, wie man sie nach Implantation von verschiedenartigem Material in ein Tier beobachten kann; aber eine Tumorbildung fand nicht statt. Diese Ratten, in welche Tumoren transplantiert worden waren, wurden nicht im Laboratorium der Poliklinik gehalten. Nur im Anfang der Versuche hatten solche Tiere eine Zeit lang in Käfigen der Poliklinik sich befunden.

Im November 1901 erhielt ich die Ratte mit dem Mischtumor, einem Adenocarcinom und Sarkom der Thyreoidea. Diese Ratte starb während der zur Exstirpation ihres Tumors, der die größeren Halsgefäße und Nerven infiltriert hatte, vorgenommenen Operation. Das Tier war immer außerhalb des Laboratoriums der Poliklinik gehalten worden. Dasselbe gilt für die vielen Ratten, in welche Sarkomstücke dieses Tumors erfolgreich übertragen worden waren. Die Ratte, in welche die letzte Transplantation des sarkomatösen Teiles dieses Mischtumors vorgenommen wurde, starb in der ersten Hälfte des Sommers 1902.

Ungefähr im November 1901 wurde nun in dem Laboratorium der Poliklinik in denselben Käfigen die zweite Ratte mit einem cystischen Sarkom der Thyreoidea gefunden. Zu der Zeit also, wo dieser Tumor zuerst beobachtet wurde, waren alle mit Tumor behafteten Ratten schon lange aus der Poliklinik entfernt worden. Es entwickelte sich bei dieser Ratte eine Metastase in der Inguinalgegend, die denselben Charakter zeigte wie der ursprüngliche Tumor. Das Tier starb während der folgenden Monate. Tumorstücke wurden erfolgreich eine Reihe von Generationen hindurch in andere Ratten transplantiert. Die Ratten mit transplantierten Tumoren wurden teils im Laboratorium der Poliklinik, teils anderswo gehalten. Im Oktober 1902 starb die letzte Ratte, in der ein transplantierter Tumor sich entwickelt hatte. Von nun an bis zum Herbst 1903 war die Poliklinik völlig frei von tumortragenden Ratten.

Im Herbst 1903, also ein Jahr später, wird nun die dritte Ratte mit einem cystischen Sarkom der Thyreoidea in einem derselben Käfige gefunden. Es war dies eine alte männliche Ratte[1]). Bei der Sektion dieser Ratte fand sich ausgedehnte Metastasenbildung in der Lunge. Diese Metastasen trugen denselben Charakter wie der ursprüngliche Tumor.

1) Auf meine Bitte nahm Herr Dr. Herzog Transplantationen von Tumorstücken in zwei junge weiße Ratten vor. Beide Transplantationen waren ohne Erfolg; dieser Mißerfolg wurde nicht durch mangelhafte Technik verschuldet, da Herr Dr. Herzog ähnliche Tumoren früher erfolgreich transplantiert hatte.

Welche Faktoren verursachen nun den Befund von drei cystischen Sarkomen der Thyreoidea in einer relativ geringen Zahl von weißen Ratten in wenigen Käfigen eines Laboratoriums?

Von einigen früheren Autoren, die das endemische Vorkommen des Krebses beim Menschen beschrieben, wurde besonders darauf hingewiesen, daß Endemieen längs Flußläufen und in waldiger Gegend beobachtet wurden. Sie führen das gehäufte Vorkommen auf tierische oder pflanzliche Mikroorganismen zurück, die in solchen Gegenden verbreitet waren. Ein solches Moment könnte bei den bei Rindern beobachteten Krebsendemieen in Betracht kommen; es wäre aber kaum anwendbar auf die bei in Käfigen lebenden Ratten und Mäusen beobachteten Krebsendemieen. Die Ratten in der Chicagoer Poliklinik wurden mit den Speiseresten aus der Küche des mit dem Laboratorium in Verbindung stehenden Hospitals gefüttert. Es ist daher nicht wahrscheinlich, daß durch die Speisen ein Parasit in den Verdauungskanal eingeführt wurde. Ich habe ferner während meiner Versuche Ratten, die in anderen Laboratorien gehalten wurden, wiederholt mit exstirpierten Stücken transplantierter Rattensarkome gefüttert, ohne daß dadurch jemals ein Sarkom hervorgerufen wurde. Es ist auch nicht wahrscheinlich, daß ein bestimmter Mikroorganismus, der in dem Laboratorium vorhanden war, die Ratten infizierte. Die Käfige, in denen die Ratten lebten, waren mit Metall ausgelegt und wurden regelmäßig gereinigt. Es bliebe die Möglichkeit einer von Ratte zu Ratte übertragenen Infektion. Dagegen spricht aber die Tatsache, daß diese Tumoren anscheinend entstanden, lange, nachdem die anderen tumortragenden Ratten gestorben waren. Es müßte also eine sehr lange Inkubationszeit für die sich bildenden Tumoren vorhanden gewesen sein. Dagegen spricht aber auch die Tatsache, daß niemals eine der vielen Ratten, die mit Tieren, in welchen transplantierte Tumoren wuchsen, zusammenlebten, durch dieses Zusammenleben in einem anderen Laboratorium infiziert wurde.

Es ist eine auffallende Tatsache, daß in den verschiedenen Krebsendemieen, die bei Tieren beobachtet wurden, die Tumoren in den einzelnen Fällen den gleichen Charakter hatten. Die Carcinome, die beim Rinde in Wyoming gefunden wurden, trugen alle den von mir früher beschriebenen Charakter und gingen vom inneren Augenwinkel aus. In dem Falle Hanaus handelte es sich bei Ratten um von der Vulva oder deren Nachbarschaft ausgehende Cancroide. Bei Borrels Mäusen lagen von den Hautdrüsen ausgehende Carcinome vor. In den hier mitgeteilten Fällen handelt es sich um cystische Sarkome der Thyreoidea von Ratten. Das eine Thyreoidealsarkom, das etwas anders beschaffen war und das keine Cysten enthielt, entstammte dementsprechend einer Ratte, die in einem anderen Laboratorium aufgewachsen war. Die makroskopische und mikroskopische Gleichartigkeit der Tumoren schließt einen Zufall in diesen Befunden von gehäuftem Vorkommen von malignen Tumoren aus. Sie weist darauf hin, daß eine bestimmte Ursache in allen diesen Fällen wirksam war.

Die Gleichartigkeit der an einem Orte gefundenen Tumoren trat besonders in den vorgenommenen Transplantationen zu Tage. Die resultierenden Tumoren hatten innerhalb einer gewissen Variationsbreite immer wieder denselben Charakter wie der ursprüngliche Tumor. Auch war das Verhalten der Tumorzellen zu verschiedenen Zeiten der Transplantation das gleiche, wie z. B. im Falle der Thyreoidealsarkome in

Bezug auf das Fehlen einer Latenzzeit im Wachstum, in Bezug auf die Schnelligkeit des Wachstums, in Bezug auf die zu Cystenbildung führenden Verflüssigungsvorgänge, in Bezug auf die Nekrose der zentralen, das Erhaltenbleiben der peripheren Teile der transplantierten Stücke; ebenso waren andere Charaktere in den ursprünglichen und in den transplantierten Tumoren konstant, wie dies in den früheren Mitteilungen beschrieben wurde.

Diese Gleichartigkeit in den aus dem Laboratorium der Poliklinik stammenden Tumoren kommt in den beigegebenen Zeichnungen zum Ausdruck. Abbildungen des ersten Thyreoidealtumors, sowie der durch Transplantation dieses Tumors in andere Ratten produzierten Tumoren

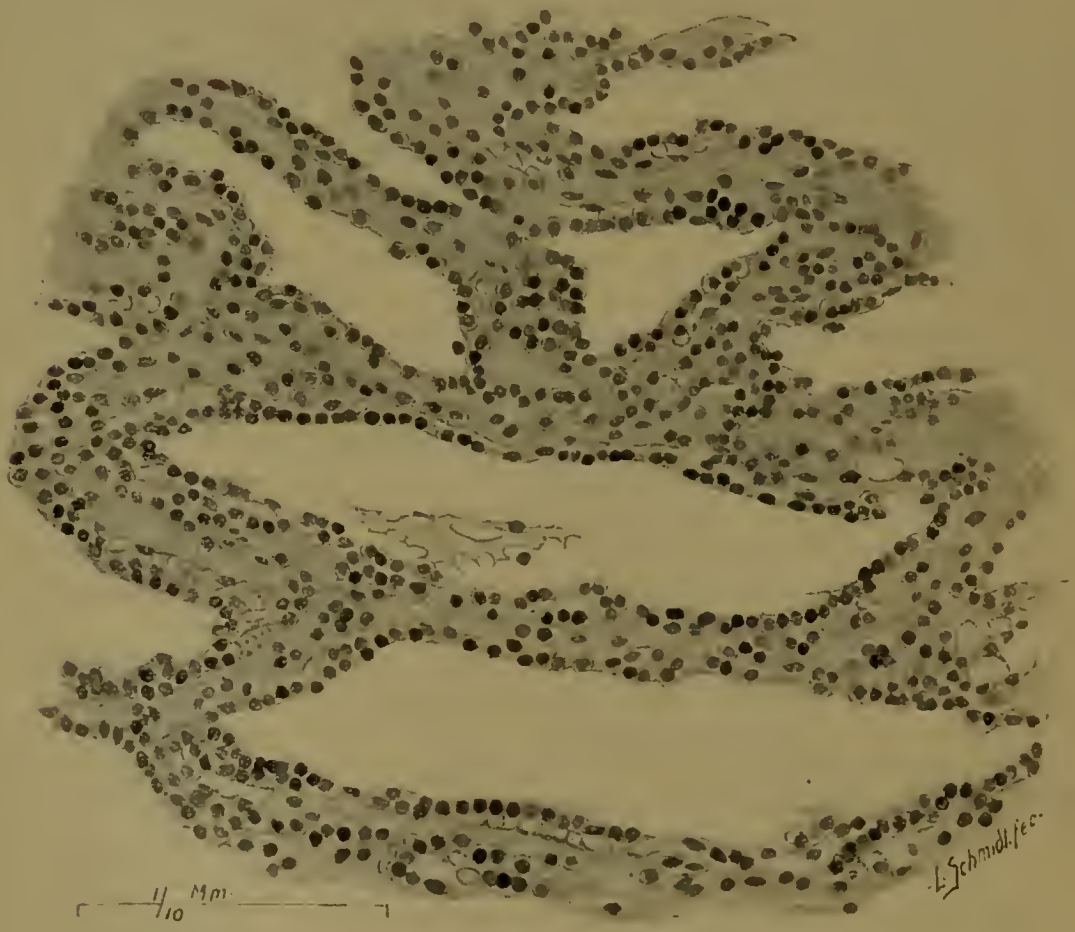

Fig. 1.

finden sich in Virchows Archiv. Bd. CLXVII. Die Struktur der dort abgebildeten Tumoren ist im wesentlichen dieselbe, wie die in den folgenden Abbildungen reproduzierte Struktur der späteren Tumoren. Fig. 1 (in Virchows Archiv) zeigt einen Schnitt durch das ursprüngliche erste Sarkom der Thyreoidea, Fig. 2 (Virchows Arch.) zeigt den gewöhnlichen Charakter der transplantierten Tumoren, der dem der ursprünglichen Tumoren gleicht. Der hier abgebildete Schnitt durch die Inguinaldrüsenmetastase des zweiten Thyreoidealsarkoms (Fig. 1) zeigt den cystischen Charakter des Tumors. · Fig. 2 zeigt einen durch Uebertragung nach mehrfachen Transplantationen in einer Ratte erzeugten Tumor; derselbe zeigt ganz denselben Charakter wie der ursprüngliche Tumor; dieselbe Cystenbildung und die guirlandenartigen Züge erhaltenen Tumorgewebes sind deutlich. Der Charakter der Tumorzellen

und Cysten ist der gleiche wie der des ersten Thyreoidealtumors. Fig. 3 zeigt einen Schnitt durch die Lungenmetastase des dritten in dem Laboratorium der Poliklinik gefundenen Thyreoidealtumors[1]). Der Cha-

Fig. 2.

rakter des Tumors, die Cysten und die guirlandenartige Anordnung des erhaltenen Gewebes tritt hier ebenso deutlich hervor, wie in den beiden ersten Tumoren. Hingegen zeigen Fig. 4 und 5 den Charakter des Sarkoms, welches in der mit dem Mischtumor der Thyreoidea behafteten

1) Die Zeichnung ist bei 5fach schwächerer Vergrößerung hergestellt als Fig. 1 und 2.

Ratte gefunden wurde. Diese Ratte war, wie erwähnt, in einem anderen Laboratorium aufgewachsen. Der Charakter des Tumors ist dementsprechend verschieden. Es tritt hier die derbere Struktur der Intercellularsubstanz hervor; ferner sind die Zellen mehr spindelförmig. Cysten sind nicht vorhanden. Fig. 4 zeigt einen Schnitt durch den ur-

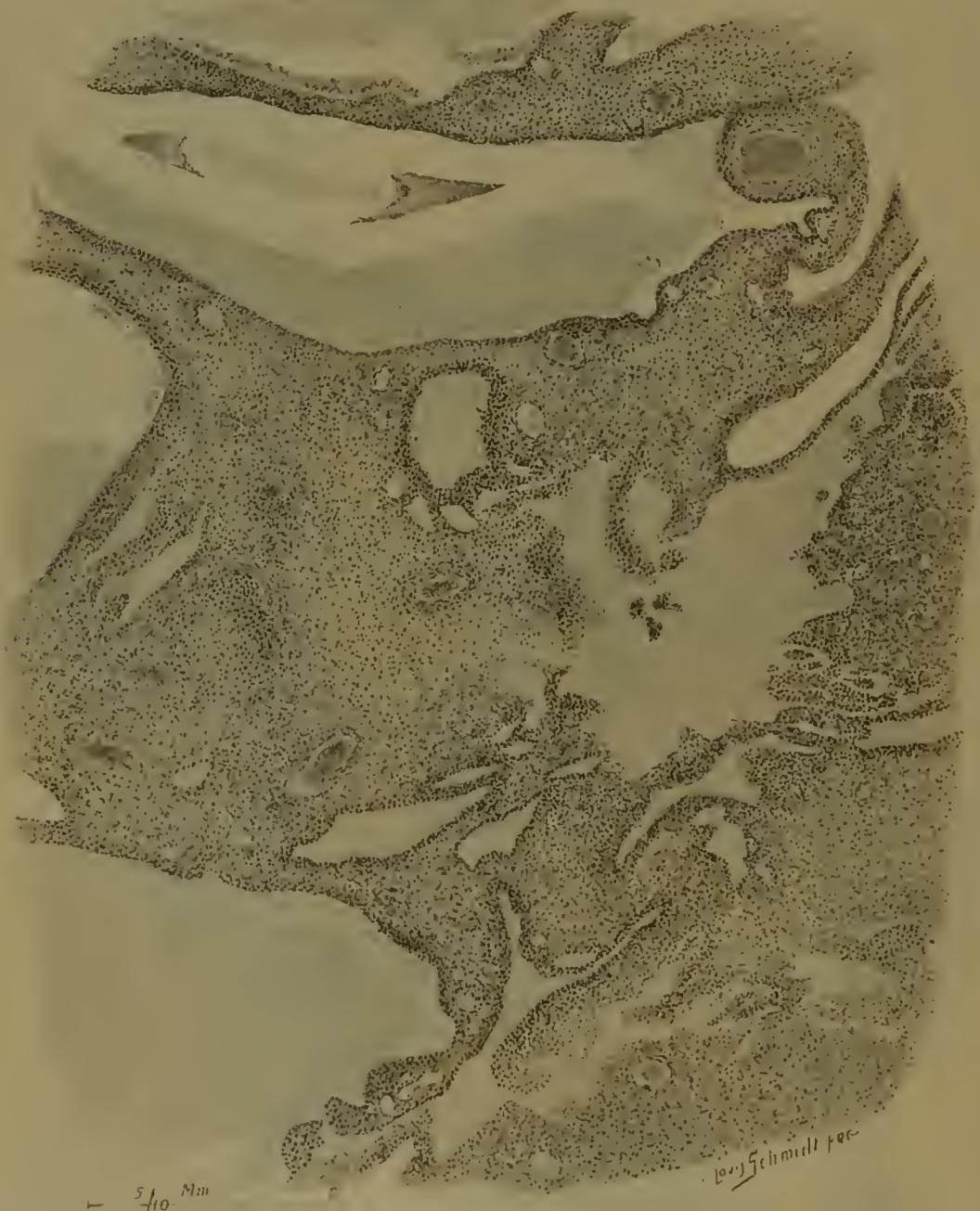

Fig. 3.

sprünglichen Tumor, Fig. 5 zeigt denselben Charakter in einem in einer anderen Ratte durch Transplantation erzeugten Tumor.

Doch ist es notwendig, gewisse geringe Unterschiede, die zwischen den 3 Tumoren bestanden, zu erwähnen. Im ersten Sarkom waren die die Cysten begrenzenden Zellen meist ein wenig größer als im zweiten. In von dem ersten Tumor durch Transplantation erhaltenen Tumoren wurden in 2 Fällen Variationen beobachtet, die die Tumorstruktur der eines Endothelioms ähnlich machten. Solche Variationen wurden in

dem zweiten Tumor nicht beobachtet. Im Verlaufe der aus dem ersten Tumor vorgenommenen Uebertragungen wurden lokale Metastasen und Kontaktmetastasen viel häufiger beobachtet, wie bei den aus dem zweiten Sarkom vorgenommenen Uebertragungen. Bei dem ersten Sarkom gelang es in entsprechender Weise in einer Anzahl von Fällen durch bloße Injektion von Cystensaft Tumoren in anderen Tieren hervorzurufen, was im Verlaufe der mit dem zweiten Tumor vorgenommenen Uebertragungen nicht gelang. Doch kam es auch hier, wenn auch selten, vor, daß einmaliger Kontakt eines Tumors, z. B. Berührung des subkutanen Gewebes der Bauchhaut bei Einführung eines Stückes in die Peritonealhöhle, genügte, um einen Tumor zu produzieren. Es ist also ein langdauernder Kontakt nicht nötig, um einen Tumor hervorzubringen. Bei dem dritten Tumor, der dieselbe Struktur hatte wie die beiden ersten, gelang eine Transplantation überhaupt nicht. Eine solche wurde allerdings nur bei

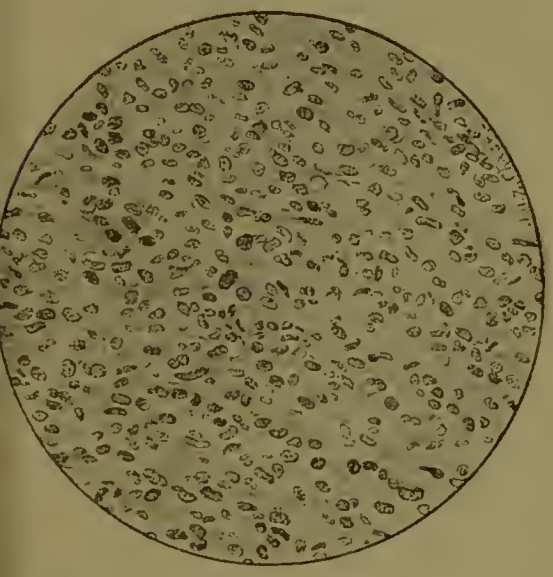

Fig. 4.

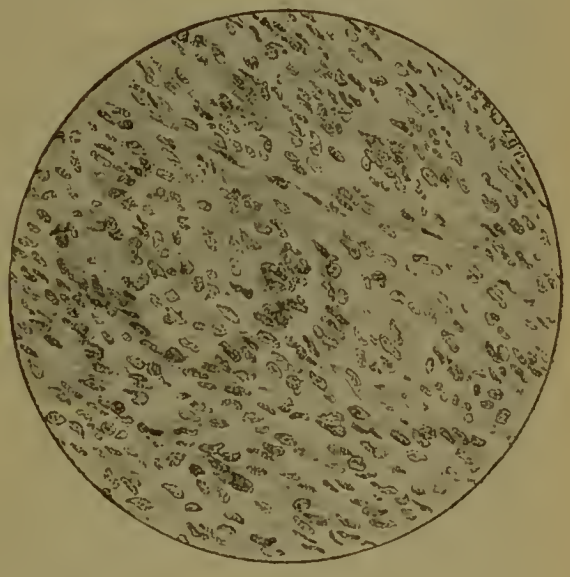

Fig. 5.

3 Tieren versucht, aber in den beiden ersten Transplantationsserien war die Zahl der erfolgreichen Transplantationen eine sehr große. Es liegt nahe, an durchgreifende Unterschiede zwischen Tumoren zu denken, je nachdem sie übertragbar sind oder nicht. Aber die hier angeführte Erfahrung, sowie z. B. die Tatsache, daß in dem Falle des zweiten Sarkoms Transplantationen, die mit dem ursprünglichen Thyreoidealsarkom vorgenommen wurden, erfolgreich waren, daß solche hingegen, zu denen die Inguinalmetastase verwandt wurde, nicht erfolgreich waren, weisen darauf hin, daß oft nebensächliche Umstände die Uebertragungsmöglichkeit eines Tumors bestimmen.

Die hier angeführten kleinen Verschiedenheiten zwischen den Sarkomen blieben nun auch konstant während der auf viele Tiere vorgenommenen Uebertragungen.

Wenn also die mitgeteilten Beobachtungen über Krebsendemieen keinen direkten Anhaltspunkt für eine Infektionsquelle ergeben, so ist es andererseits auch nicht möglich, ein der Endemie zu Grunde liegendes gemeinsames infektiöses Agens auszuschließen; es könnte in dem Trinkwasser, oder in den die Käfige bedeckenden Sägespänen oder Sägemehl

vorhanden gewesen sein. Wohl aber können wir aus diesen Beobachtungen, ebenso wie aus den Uebertragungsversuchen indirekte Schlüsse auf den Charakter eines möglichen Organismus, der der Tumorbildung zu Grunde liegt, ziehen. Es scheint mir, daß, falls eine parasitäre Infektion vorliegt, die hier mitgeteilten Beobachtungen fast mit Sicherheit darauf hinweisen, daß verschiedenartige Tumoren, wie die in den von Hanau, Borrel und in den von mir beobachteten Endemieen vorliegenden, durch verschiedenartige Mikroorganismen verursacht werden. Anders wäre der gleichartige Charakter der Tumoren in den verschiedenen Tieren nicht zu erklären. Es ist kaum denkbar, daß einmal ein und derselbe Parasit bei allen Ratten Vulvacarcinome hervorbringt und ein anderes Mal Thyreoidealsarkome. Auch die Drüsencarcinome der Mäuse und die Augencarcinome der Rinder müssen durch verschiedenartige Mikroorganismen bedingt worden sein. In ähnlicher Weise erhielten wir durch die die Transplantationsversuche gewisse Anhaltspunkte über den Charakter eines supponierten Infektionserregers. Diese Versuche engten das Feld von etwa in Betracht kommenden Mikroorganismen wesentlich ein. Sie sprechen gegen die Bedeutung von Organismen, die sich ähnlich den Blastomyceten oder Tuberkelbacillen verhalten, sie schließen durch Berkefeld-Filter filtrierbare, außerhalb von Zellen lebende und ferner gegen Abkühlung empfindliche Organismen aus. Sie zeigen auch, daß hyaline Gebilde, wie man sie in Sarkomstücken finden kann, die lange Zeit in luftdicht verschlossenen Glasröhren gehalten wurden, nicht im stande sind, Tumorbildung zu bewirken, auch wenn sie in dieselbe Tierart injiziert werden, in der der ursprüngliche Tumor beobachtet wurde. Sie schließen aber nicht ultramikroskopische oder sehr kleine innerhalb der Zellen lebende Parasiten aus und solche, die größer sind und etwa außerhalb von Zellen leben können, aber in fixierten Schnitten unsichtbar sind. Ein Moment könnte vielleicht zu Gunsten des Vorhandenseins eines Mikroorganismus sprechen, nämlich die Tatsache, daß das Wachstum eines transplantierten Stückes bei einer Temperatur aufgehoben wird, welche die erfolgreiche Uebertragung von normalem Gewebe wie Epithel noch zuläßt. Erhitzen eines Tumorstückes auf 45° während einer halben Stunde vernichtet die Fähigkeit eines transplantierten Tumorstückes, wieder tumorartig zu wachsen. Daß dieses, ebenso wie andere Ergebnisse der Prüfung der Resistenzfähigkeit ausgeschnittener Tumorstücke, nicht nur für Sarkome gelten, die meinen Versuchen zu Grunde lagen [1]), sondern daß für Carcinome ganz ähnliche Wachstumsgrenzen bestehen, zeigte Jensen [2]). Doch ist noch eine andere Deutung dieser Ergebnisse möglich, nämlich die, daß die tumorartig wachsenden Zellen gegen Temperaturerhöhung empfindlicher sind wie die gewöhnlichen Zellen, oder daß Zellen die Fähigkeit, derart zu proliferieren, daß Tumoren entstehen, schon bei einer geringeren Erwärmung verlieren, wie die Fähigkeit, nach Transplantation nur so weit zu wachsen, wie gewöhnliche Gewebe es tun.

Doch ist das Vorhandensein eines gemeinschaftlichen infektiösen Agens nicht die einzige Erklärungsmöglichkeit dieser Tumorendemieen bei Tieren und des gleichartigen Charakters der in den einzelnen Endemieen gefundenen Tumoren. Es liegt die Möglichkeit des Vorhandenseins eines hereditären Einflusses vor. Die Ratten der Poliklinik

1) Vergl. Journal of Medical Research. Juni 1902.
2) Centralbl. f. Bakt. etc. 1903.

wurden mehrere Jahre hindurch von wenigen ursprünglichen Exemplaren gezüchtet; und wenn auch kein Stammbaum der Ratten gehalten wurde, so ist es doch sehr wahrscheinlich, daß die zweite und dritte Sarkomratte direkte Abkömmlinge der ersten Ratte, die einen Tumor hatte, waren, oder wenigstens mit derselben verwandt waren. Das Gleiche gilt für Hanaus und Borrels Fälle. Bei den Rinderendemieen bleibt es unbestimmt.

Nun sprechen anscheinend die Beobachtungen, welche über Tumorendemieen beim Menschen vorliegen, gegen die Heredität als Erklärungsmöglichkeit, da hier familiären Momenten keine Bedeutung zugewiesen wird. Die letzte Untersuchung von Lyon[1]) jedoch über ein gehäuftes Vorkommen von Carcinom in Brookfield, im Staate New York, zeigt, daß beim Menschen solche familiären Einflüsse eine große Rolle spielen und genügend sind, das scheinbar endemische Vorkommen zu erklären. Möglicherweise kam auch in den früher beschriebenen Krebsendemieen beim Menschen solchen Faktoren eine größere Bedeutung zu, als von den betreffenden Beobachtern angenommen wurde.

Auf einen Unterschied zwischen den Tumorendemieen beim Menschen und bei Tieren möge hier noch hingewiesen werden: Die hier bei Tieren festgestellte Gleichartigkeit der Tumoren in verschiedenen Endemieen wurde beim Menschen nicht beobachtet. Die endemisch auftretenden Tumoren von Tieren dürften daher auch schon aus diesem Grunde ein günstigeres Untersuchungsobjekt bilden als die des Menschen, abgesehen von der größeren Einfachheit der Lebensbedingungen bei Tieren und der Möglichkeit, diese Lebensbedingungen experimentell zu variieren.

Als wesentlich können wir die Tatsache ansehen, daß in einem oder wenigen (reingehaltenen) Käfigen unter Tieren, die eine gleichmäßige, bekannte, meist gekochte Nahrung erhielten, maligne Tumoren beobachtet wurden, die alle an derselben Körperstelle auftraten und welche dieselbe mikroskopische und makroskopische Struktur besaßen, daß diese Tumoren diesen Charakter der Hauptsache nach in Transplantationen beibehielten, ferner, daß solche Tumoren in Tieren auftraten längere Zeit, nachdem die letzten Tiere, die mit einem solchen Tumor behaftet waren, aus dem Laboratorium entfernt worden waren. Es ergab sich weiterhin, daß auch in den anderen bei Tieren beobachteten Tumorendemieen die in einer Endemie beobachteten Tumoren ungefähr dieselbe Struktur und denselben Sitz hatten, während dies in den bei Menschen beobachteten Endemieen nicht der Fall war. Zusammenleben solcher mit transplantierten Tumoren behafteten Tiere mit gesunden Tieren in anderen Laboratorien führte bisher nicht zu einer Tumorneubildung, ebensowenig bewirkte Verfütterung der frischen Tumoren in den hier beobachteten Fällen eine Tumorbildung. Es ergab sich die Möglichkeit, daß ein hereditärer Faktor diesen Endemieen zu Grunde liegt. Falls aber ein infektiöses Agens solchen Endemieen zu Grunde liegen sollte, machen die hier mitgeteilten Tatsachen es sehr wahrscheinlich, daß durch Struktur und Sitz verschiedene Tumoren durch verschiedene Mikroorganismen hervorgerufen werden.

1) Lyon, J. P., Statistical study of a rural cancer distrikt etc. (II report of the cancer Laboratory of the New York States Board of Health. 1903.)